

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際公開

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001年2月22日 (22.02.2001)PCT  
(10) 国際公開番号  
WO 01/12588 A1(51) 国際特許分類: C07C 237/38, 237/40, 231/02, 231/12,  
C07D 303/22, 303/23, A61K 31/609, A61P 29/00, 37/06,  
19/02, C07D 303/14, A61K 31/625

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/05332

(22) 国際出願日: 2000年8月9日 (09.08.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ: 特願平11/227389 1999年8月11日 (11.08.1999) JP

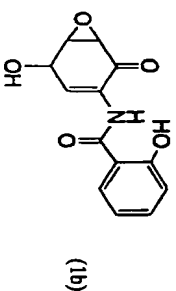
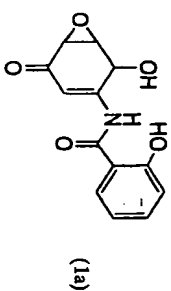
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国において): メルシヤ  
ン株式会社 (MERCIAN CORPORATION) [JP/JP]; 〒  
104-8305 東京都中央区京橋1丁目3番8号 Tokyo (JP);  
財団法人 微生物化学研究会 (ZAIIDAN HOJIN BI-  
SEIRITSU KAGAKU KENKYU KAI) [JP/JP]; 〒141-  
0021 東京都品川区上大崎3丁目14番23号 Tokyo (JP);

(72) 発明者: おとし

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 竹内 富雄  
(TAKEUCHI, Tomio) [JP/JP]; 〒141-4002 東京都品川  
区東五反田5丁目1番11号 ニュー・ジャッパニョー  
Tokyo (JP); 梅沢 一夫 (UMEZAWA, Kazuo) [JP/JP]; 〒  
150-0012 東京都渋谷区広尾3丁目1番2-505号 Tokyo  
(JP); 東江 俊乃 (TO-E, Sakino) [JP/JP]; 〒260-0844 千  
葉県千葉市中央区千葉寺町638-1 Chiba (JP); 松本 延  
樹 (MATSUMOTO, Noohi) [JP/JP]; 〒241-0822 神奈川県  
横浜市中区ささが丘1番地3-102 Kanagawa (JP); 沢  
力 (SAWA, Tsutomu) [JP/JP]; 〒252-1126 神奈川県  
横浜瀬谷市綾西4丁目6番7号 Kanagawa (JP); 吉岡 武男

(54) Title: SALICYLAMIDE DERIVATIVES

(59) 発明の名称: サリチル酸アミド誘導体

(57) Abstract: Salicylamide derivatives represented by formulae (1a) and (1b), intermediates in the production thereof, a process for producing the same, and drugs combining the same as the active ingredient. The salicylamide derivatives represented by formulae (1a) and (1b) are useful as anti-inflammatory agents and immunosuppressive agents which exert an effect of inhibiting the activation of NF- $\kappa$ B with little side effects.

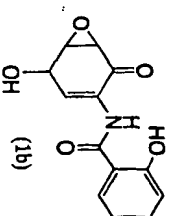
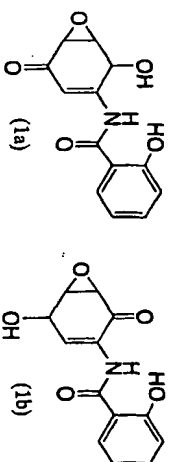
/続葉有/

WO 01/12588 A1



(57) 要約:

式 (1a) 及び (1b) で示されるサリチル酸アミド誘導体、その製造中間体、それらの製造方法及びそれらを有効成分とする医薬である。式 (1a) 及び (1b) で示されるサリチル酸アミド誘導体は、NF- $\kappa$ B 活性化阻害作用を有し、副作用の少ない抗炎症剤、免疫抑制剤として有用である。



## 明 細 書

## サリチル酸アミド誘導体

## 技術分野

本発明は、新規なサリチル酸アミド誘導体、その製造方法及びその誘導体を有効成分とする薬剤に関する。さらに詳しく言えば、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有し、抗炎症剤、免疫抑制剤として有用な新規なサリチル酸アミド誘導体、その誘導体の製造中間体、それらの製造方法、及び前記サリチル酸アミド誘導体またはその塩を有効成分とする医薬に関する。

## 10 背景技術

抗炎症剤として、従来、ステロイド剤、プロスタグランジン合成阻害剤等が使用されている。また、免疫抑制剤として、シクロスポリンやFK506（タクロリムス）等が使用されている。しかしこれらの薬剤は効果と副作用の点で問題点が指摘されている。

15 特に一般に強い副作用を有するものが多く、その抗炎症剤、免疫抑制剤としての使用に当たって大きな制約となっている。

そこで、副作用が少なく、かつ新規な化学構造及び作用機作を有する新規薬剤を発見または創製することが望まれており、従来使用されている薬剤とは異なる化学構造及び作用機作を有し、かつ優れた抗炎症活性、免疫抑制活性を示す新しい化合物の発見または創製するための研究が行なわれている。

20 NF- $\kappa$ Bは、免疫グロブリン $\kappa$ 鎖遺伝子のエンハンサーに結合する核蛋白質として同定され（Cell 46, 705-716, 1986）、当初はB細胞に特異的な転写因子と考えられたが、その後各種の細胞に存在することが明らかになった。NF- $\kappa$ Bは2つのサブユニットからなるヘテロ二量体であり、約300のアミノ酸のRelホモジドメイソ（RH $\Delta$ ）を有する

p50、p52とRelA、c-Rel、RelBのさまざまな組み合わせで構成されている（Annu. Rev. Immunol., 14, 649-681, 1996）。

5 NF- $\kappa$ Bは、生体防御反応の中心的な転写因子で、NF- $\kappa$ Bにより誘導される遺伝子は免疫グロブリン以外にサイトカイン（IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、TNFなど）、細胞接着因子（E-セレクトイン、ICAM-1、VCAM-1など）、一酸化窒素（NO）合成酵素、Fasリガンドなど免疫応答や炎症反応に深く関わっているものが多い（Cell, 87, 13-20, 1996）。

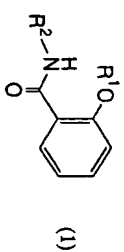
10 NF- $\kappa$ Bの活性化を引き起こす因子としては、TNF- $\alpha$ 以外にIL-1、抗原刺激、TPA、UV、活性酸素などが知られている（Annu. Rev. Immunol., 12, 141-179, 1994）。そこで、細胞をTNF- $\alpha$ 等で刺激し、その時誘導されるNF- $\kappa$ Bの活性化を阻害する低分子物質を発見すれば、抗炎症剤、免疫抑制剤に発展することができる。

## 15 発明の開示

本発明者らは、前記課題に鑑み鋭意スクリーニングを重ねた結果、特定構造を有する新規なサリチル酸アミド誘導体、すなわち後述の式（1a）で示される化合物（DHM2EQ）及び式（1b）で示される化合物（DHM3EQ）がNF- $\kappa$ Bの活性化阻害作用を有することを見出し本発明を完成した。

20 すなわち、本発明は以下の新規なサリチル酸アミド誘導体、それらの製造方法及びそれらを有効成分とする医薬を提供するものである。

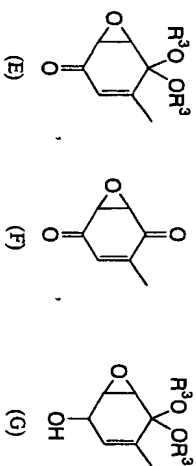
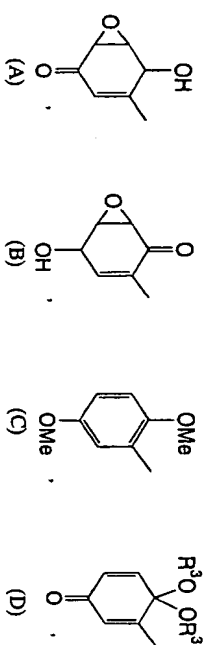
〔1〕 式（1）



[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、またはC2～4のアルカノイル基を表わし、

R<sup>2</sup>は、次式 (A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F) または

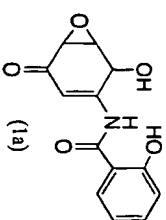
(G) で示される基を表わし；



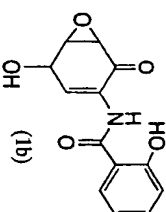
R<sup>3</sup>はC1～4のアルキル基を表わす。]

10 で示されるサリチル酸アミド誘導体。

[2] 式 (1a) または (1b)

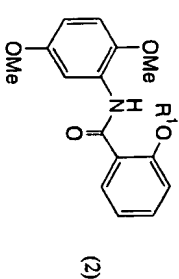


または



で示される化合物である前項1記載のサリチル酸アミド誘導体。

[3] 式 (2)

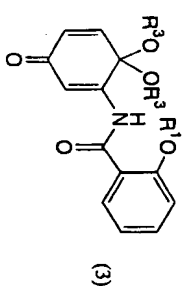


5

(式中の記号は前項1と同じ意味を表わす。) で示される化合物である前

項1記載のサリチル酸アミド誘導体。

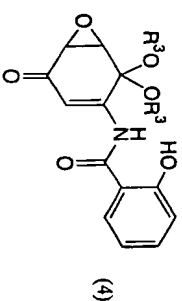
[4] 式 (3)



10

(式中の記号は前項1と同じ意味を表わす。) で示される化合物である前  
項1記載のサリチル酸アミド誘導体。

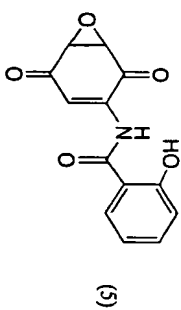
[5] 式 (4)



15

(式中の記号は前項 1 と同じ意味を表わす。) で示される化合物である前項 1 記載のサリチル酸アミド誘導体。

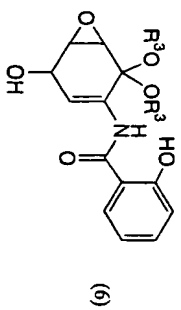
[6] 式 (5)



5

で示される化合物である前項 1 記載のサリチル酸アミド誘導体。

[7] 式 (6)

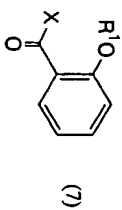


10

(式中の記号は前項 1 と同じ意味を表わす。) で示される化合物である前項 1 記載のサリチル酸アミド誘導体。

[8] 2, 5-ジメトキシアニリンを式 (7)

15

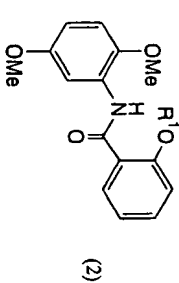


(式中、R<sup>1</sup>は前項 1 と同じ意味を表わし、Xはハロゲン原子を表わす。)

で示されるオーアルカノイルサリチロイルハライドと反応させることを特

5

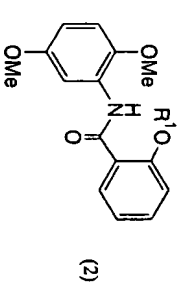
徴する式 (2)



5

(式中の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるサリチル酸アミド誘導体の製造方法。

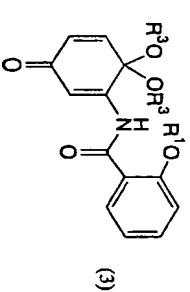
[9] 式 (2)



10

(式中の記号は前項 1 と同じ意味を表わす。) で示されるサリチル酸アミド誘導体を式 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>I (OAc), (式中、Ac はアセチル基を表わす。) で示される化合物の存在下、R<sup>3</sup>OH (R<sup>3</sup>は C1~4 のアルキル基である。) で示されるアルカノールと反応させることを特徴とする式 (3)

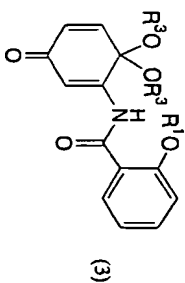
15



6

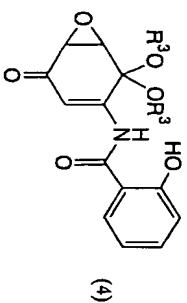
(式中の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるサリチル酸アミド誘導体の製造方法。

[ 1 0 ] 式 ( 3 )



5

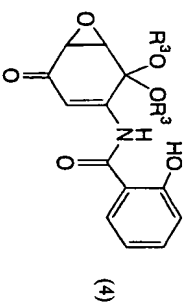
(式中の記号は前項 1 と同じ意味を表わす。) で示されるサリチル酸アミド誘導体をエポキシ化反応に付すことを特徴とする式 ( 4 )



10

(式中の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるサリチル酸アミド誘導体の製造方法。

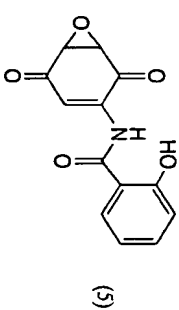
[ 1 1 ] 式 ( 4 )



15

7

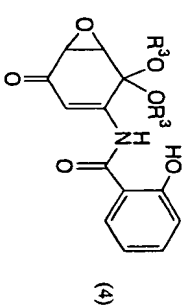
(式中の記号は前項 1 と同じ意味を表わす。) で示されるサリチル酸アミド誘導体を脱ジアルキルケタール化反応に付すことを特徴とする式 ( 5 )



5

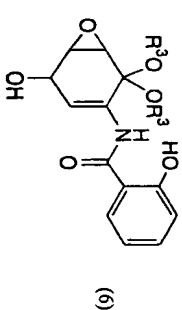
(式中の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるサリチル酸アミド誘導体の製造方法。

[ 1 2 ] 式 ( 4 )



10

(式中の記号は前項 1 と同じ意味を表わす。) で示されるサリチル酸アミド誘導体を還元反応に付すことを特徴とする式 ( 6 )

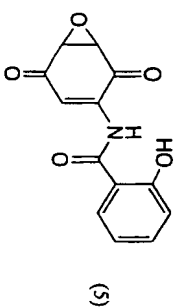


15

(式中の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるサリチル酸アミド誘導体の製造方法。

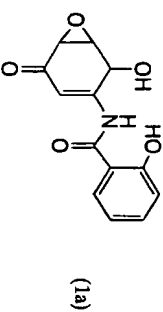
8

[13] 式(5)



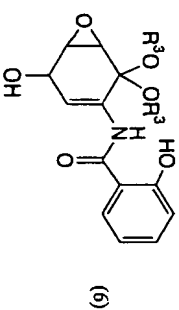
5    式(5)で示されるサリチル酸アミド誘導体を還元反応に付すことを特徴とする式

(1a)



10    式(1a)で示されるサリチル酸アミド誘導体の製造方法。

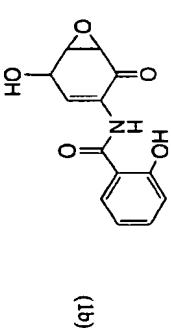
[14] 式(6)



15    式(6)中の記号は前項1と同じ意味を表わす。)で示されるサリチル酸アミ

ド誘導体を脱ジアルキルケタール化反応に付すことを特徴とする式(1

b)



で示されるサリチル酸アミド誘導体の製造方法。

[15] 前項2に記載の式(1a)または(1b)で示されるサリチル

5    酸アミド誘導体またはその塩を有効成分とする薬剤。

[16] 前項2に記載の式(1a)または(1b)で示されるサリチル  
酸アミド誘導体またはその塩を有効成分とするNF-κB活性化阻害剤。[17] 前項2に記載の式(1a)または(1b)で示されるサリチル  
酸アミド誘導体またはその塩を有効成分とする抗炎症剤または免疫抑制  
10    剤。

## 図面の簡単な説明

図1(A)及び(B)は、各々DHM2EQ及びDHM3EQのNF-  
κB産生抑制活性を示すグラフである。15    図2(A)及び(B)は、各々DHM2EQ及びDHM3EQのラウス  
のコラーゲン誘発関節炎に対する効果を示すグラフである。

## 発明の詳細な説明

20    前記式(1)のR<sup>2</sup>中のR<sup>1</sup>が表わすC1~4のアルキル基としては、メ  
チル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体基が挙げられ、  
メチル基、エチル基が好ましい。前記式(2)、(3)中、R<sup>1</sup>が表わすC2~4のアルカノイル基として  
は、アセチル、プロピオニル、ブチロイル基及びこれらの異性体基が挙げ

られ、アセチル基が好ましい。

前記式 (7) 中の X が表わすハロゲン原子としてはフッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が挙げられ、塩素原子、臭素原子が好ましい。

[本発明化合物の製造方法]

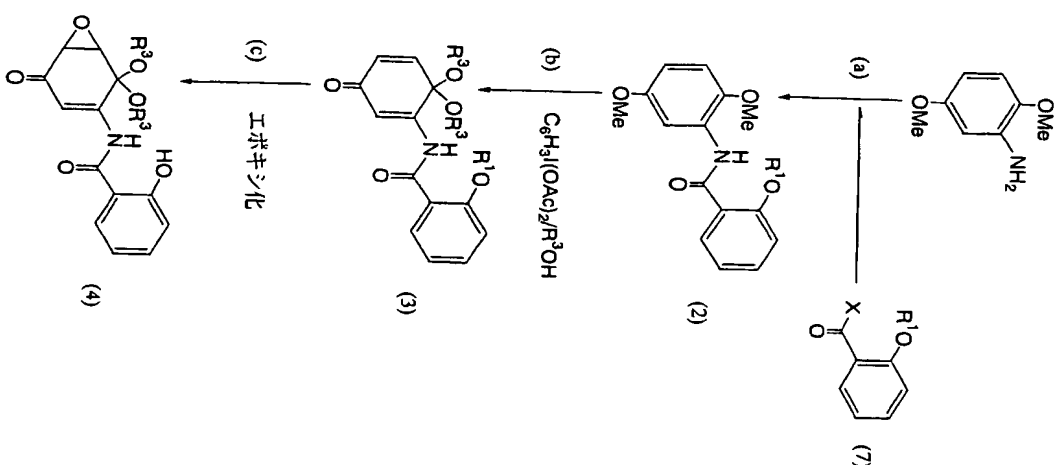
- 5 本発明の化合物 (サリチル酸アミド誘導体) は、Wipfらの合成法 (Synthesis, 12号, 1549~1561頁, 1995年) に準じて製造することができる。

次に本発明化合物の製造方法を下記の反応工程式に基いて説明する。

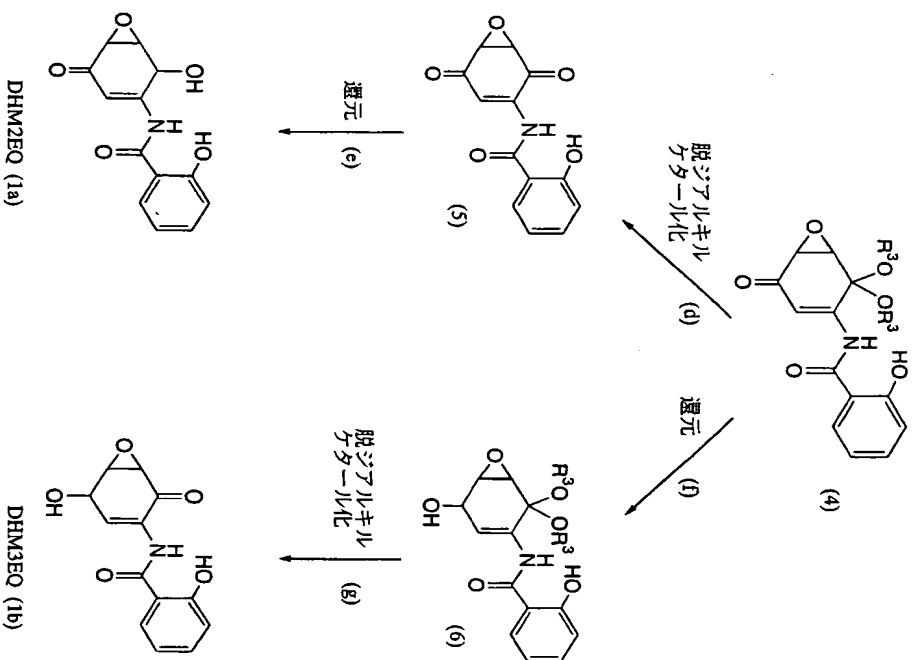
以下の工程中、式 (1 a) 及び (1 b) で示される化合物及び式 (2)

10 ~ (6) で示される製造中間体化合物は新規化合物である。

DHM2EQ, DHM3EQの製造ルート



## DHM2EQ, DHM3EQの製造ルート (続き)



工程 a : N-(2-アルカノイルベンゾイル)-2, 5-ジメトキシア  
ニリンの調製

2, 5-ジメトキシアニリンを溶媒 (ピリジンなど) に溶解し、 $-78$   
 $\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは氷冷下で、式 (7) の O-アルカノイルサリチロイ  
 ルハライドの酢酸エチル溶液を加えて、撹拌下で反応させる。水を加えて  
 反応を停止させた後、酢酸エチルを加え、塩酸、水、重曹水、水で順次洗  
 浄し、乾燥後、減圧濃縮、真空乾燥することにより式 (2) で示される N  
 -(2-アルコキシベンゾイル)-2, 5-ジメトキシアニリン化合物が  
 得られる。この化合物は精製せず、次の工程に使用できる。

工程 b : 3-(O-アルカノイルサリチロイルアミド)-4, 4-ジアル  
 コキシ-2, 5-シクロヘキサジエン化合物の調製

上記で得られた式 (2) の化合物をメタノールなどの溶媒に溶解し、 $-$   
 $20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは氷冷下、ジASETキシノードベンゼンを加え、  
 室温で撹拌下反応させる。減圧濃縮後、酢酸エチルを加え、重曹水、食塩  
 水で洗浄し、溶剤を減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフイ  
 ーにて精製することにより、式 (3) で示される 3-(O-アルカノイル  
 サリチロイルアミド)-4, 4-ジアルコキシ-2, 5-シクロヘキサジ  
 エン化合物が得られる。

工程 c : 5, 6-エポキシ-4, 4-ジアルコキシ-3-サリチロイルア  
 ミド-2-シクロヘキサジエン化合物の調製

式 (3) で示される 3-(O-アルカノイルサリチロイルアミド)-  
 4, 4-ジアルコキシ-2, 5-シクロヘキサジエンを溶剤 (デトラヒ  
 ドフロラン、メタノールなど) に溶解し、 $-20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは氷  
 冷下、過酸化水素水及び水酸化ナトリウムを加え、撹拌しながら反応させ  
 る。反応液に酢酸エチルを加え、塩酸溶液、チオ硫酸ナトリウム水溶液、  
 食塩水で順次洗浄し、乾燥後、真空乾燥する。残存する原料化合物を除去



するため、残渣をアセトンに溶解し、*p*-トルエンサルホン酸を加え、室温で撹拌して原料化合物を分解する。メタノールを減圧留去して得られた残渣に酢酸エチルを加え、水で洗浄する。酢酸エチル層を乾燥して得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製して式(4)で示される

5 5, 6-エポキシ-4, 4-ジアルコキシ-3-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセノン化合物が得られる。

工程d: 5, 6-エポキシ-2-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセノン-1, 4-ジオンの調製

式(4)の5, 6-エポキシ-4, 4-ジアルコキシ-3-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセノン化合物を塩化メチレンに溶解し、氷冷下無機酸または有機酸(三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体など)を加え、撹拌しながら反応させる。反応液に溶剤(酢酸エチルなど)を加え、水で洗浄し、酢酸エチル層を濃縮した後、得られた残渣をメタノールで洗浄して式(5)で示される5, 6-エポキシ-2-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセノン-1, 4-ジオンが得られる。

15 2-シクロヘキセノン-1, 4-ジオンが得られる。

工程e: 5, 6-エポキシ-4-ヒドロキシ-3-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセノン(DHM2EQ)の調製

式(5)で示される5, 6-エポキシ-2-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセノン-1, 4-ジオンを、溶媒(メタノール、エタノール、THFなど)に懸濁し、-78~50℃、好ましくは氷冷下、還元剤(水素化ホウ素ナトリウムなど)を加え反応させる。反応液に溶剤(酢酸エチル、塩化メチレンなど)を加え、塩酸、水で順次洗浄し、溶剤層を乾燥後、減圧濃縮して、メタノールにて懸濁撹拌洗浄して、式(1a)で示される5, 6-エポキシ-4-ヒドロキシ-3-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセノン(DHM2EQ)が得られる。

25 工程f: 3, 3-ジアルコキシ-4, 5-エポキシ-6-ヒドロキシ-2-

-サリチロイルアミドシクロヘキセンの調製

式(4)の5, 6-エポキシ-4, 4-ジアルコキシ-3-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセノン化合物をメタノールなどの溶剤と重曹水混合溶媒に溶解し、-78~50℃、好ましくは、氷冷下、還元剤(水素化ホウ素ナトリウムなど)を加え、撹拌下に反応させる。反応液に溶剤(酢酸エチルなど)を加え、塩酸、水で洗浄し、溶剤層を乾燥後、減圧濃縮、真空乾燥し、カラムクロマトグラフィーなどで精製して、式(6)で示される3, 3-ジアルコキシ-4, 5-エポキシ-6-ヒドロキシ-2-サリチロイルアミドシクロヘキセンを得る。

5 工程g: 5, 6-エポキシ-4-ヒドロキシ-2-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセノン(DHM3EQ)の調製

式(6)で示される3, 3-ジアルコキシ-4, 5-エポキシ-6-ヒドロキシ-2-サリチロイルアミドシクロヘキセンを溶剤(アセトンなど)に溶解し、*p*-トルエンサルホン酸を加え、室温で撹拌反応させる。反応液に溶剤(酢酸エチルなど)を加え、水で洗浄し、溶剤層を乾燥し、減圧濃縮して、精製して、式(1b)の5, 6-エポキシ-4-ヒドロキシ-2-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセノン(DHM3EQ)を得ることができる。

15 式(6)で示される3, 3-ジアルコキシ-4, 5-エポキシ-6-ヒドロキシ-2-サリチロイルアミドシクロヘキセンを溶剤(アセトンなど)に溶解し、*p*-トルエンサルホン酸を加え、室温で撹拌反応させる。反応液に溶剤(酢酸エチルなど)を加え、水で洗浄し、溶剤層を乾燥し、減圧濃縮して、精製して、式(1b)の5, 6-エポキシ-4-ヒドロキシ-2-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセノン(DHM3EQ)を得ることができる。

## 20 [薬理活性]

本発明化合物の生物学的活性はDHM2EQ及びDHM3EQについて以下の試験により確認された。

### A) NF-κB活性化阻害活性

NF-κB産生抑制活性は以下に示すルシフェラーゼ・レポーター・ジエン・アッセイ(luciferase reporter gene assay)により測定した。

25 [ルシフェラーゼ・レポーター・ジエン・アッセイ(luciferase reporter

gene assay) ]

ルシフェラーゼDNAを用いるレポーターを作製し、プロモーター／レポーターアッセイによりNF- $\kappa$ B阻害活性を測定した。

#### 1) プラスミド (plasmid)

5 ルシフェラーゼ・アッセイ (luciferase assay) のプラスミド (plasmid) として18 $\kappa$ 遺伝子由来の3 $\times$ 3B及びHSV-TKプロモーター (promoter) にホタル由来ルシフェラーゼ・ジーン (luciferase gene) を連結した3 $\times$ 3B TK-Luc (東京大学医科学研究所、井上純一郎博士より供与) を用いた。また、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ・アッセイ ( $\beta$ -galactosidase assay) には、 $\beta$ -アクチン・プロモーター ( $\beta$ -actin promoter) に $\beta$ -ガラクトシダーゼ遺伝子 ( $\beta$ -galactosidase gene) を連結したプラスミド (plasmid) (東京大学医科学研究所、井上純一郎博士より供与) を用いた。

2) トランスフェクション (transfection) 及びルシフェラーゼ・アッセイ (luciferase assay)

15 トランスフェクション (transfection) はDEAE・デキストラン法 (DEAE-Dextran method) で行なった。2 $\times$ 10<sup>6</sup> cellsの細胞を1 $\times$ TBS (Tris-HCl (25 mM), NaCl (137 mM), KCl (5 mM), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (0.5 mM) で1回洗浄し、1 $\mu$ gのプラスミド (plasmid) を含むトランスフェクション・バッファ (transfection buffer) (2 $\times$ TBS (200  $\mu$ l), 100 $\times$ Ca<sup>2+</sup>・Mg<sup>2+</sup> (CaCl<sub>2</sub> 2 H<sub>2</sub>O (78 mM, 4  $\mu$ l), MgCl<sub>2</sub> 6 H<sub>2</sub>O (76 mM), DEAE-Dextran (1 mg/ml, 200  $\mu$ l) 中に、10分ごとタッピング (tapping) しながら30分間室温でインキュベートした。その後、1 $\times$ TBSで洗浄し、12個のウェルプレート (well plate) (costar: N. Y., U.S.A) に1 $\times$ 10<sup>6</sup> cells/wellで撒き、37℃で

インキュベートした。翌日、種々の濃度のDHMEQまたはDHMEQを添加し、2時間インキュベートした後、さらにTNF- $\alpha$  (20 ng/ml) を添加し、6時間インキュベートした。細胞を3500 rpm、5分間遠心し、上清を除去後、リシス・バッファ (lysis buffer) (Tris-HCl (25 mM, pH 7.8), DTT (2 mM), 1, 2-ジエタニリンクロヘキサノン, N', N', N'-四酢酸 (2 mM), 10%グリセリン, 1%トリトンX-100 (Triton X-100) を50  $\mu$ l 加え、氷中で30分可溶化した。つぎに、15000rpm、5分間遠心し、上清をサンプルとした。

10 10  $\mu$ l のサンプルに対し、100  $\mu$ l の発光基質溶液 (トリジン (Tricine) (20 mM), (MgCO<sub>3</sub>) 4 Mg (OH)<sub>2</sub> 5 H<sub>2</sub>O (1.07 mM), MgSO<sub>4</sub> (2.67 mM), EDTA (0.1 mM), DTT (33.3 mM), Coenzyme A (270  $\mu$ M), ルシフェリン (luciferin) (470  $\mu$ M), ATP (530  $\mu$ M) を加え、発光量を luminat LB9501 (Berthold: Bad Wildbad, Germany) で測定した。さらに、測定値を $\beta$ -ガラクトシダーゼ・アッセイ ( $\beta$ -galactosidase assay) により補正し、ルシフェラーゼ (luciferase) の活性値とした。

#### 3) $\beta$ -ガラクトシダーゼ・アッセイ ( $\beta$ -galactosidase assay)

20  $\beta$ -ガラクトシダーゼ ( $\beta$ -galactosidase) DNAはトランスフェクション効率を測定し、正規化するために行なうものである。

20  $\mu$ l のサンプルを230  $\mu$ l のZバッファ (KCl (10 mM), MgSO<sub>4</sub> (1 mM), 2-メルカプトエタノール (2-Mercaptoethanol) (50 mM), NaPO<sub>4</sub> (100 mM: pH 7.5) に加え、さらに50  $\mu$ l の $\alpha$ -ニトロロフェニル- $\beta$ -D-ガラクトピロシド (ONPG:  $\alpha$ -nitrophenyl- $\beta$ -D-galactopyranoside, Sigma社), NaPO<sub>4</sub> (100 mM, pH 7.5) 溶液 (2 mg/ml) を加え、37℃でインキュベートし

た。溶液が黄色く呈色したところで、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1M) を  $250\mu\text{l}$  加え、 $420\text{nm}$  の吸収波長を分光光度計 (日立製作所) にて測定した。

#### B) コラーゲン誘発関節炎抑制作用

タイリ11コラーゲンを等容量のプロイントのコンブリートアジュバントと共に乳化して  $1.5\text{mg}/\text{ml}$  の投与液を作成した。これをマウスの尾根部の皮内に  $0.1\text{ml}$  接種して感作した ( $150\mu\text{g}/\text{マウス}$ )。3週間後に同様の操作方法で乳化したタイリ11コラーゲンの  $0.1\text{ml}$  をマウスの腹腔内に投与して追加免疫を行ない、関節炎を誘発させた ( $150\mu\text{g}/\text{マウス}$ )。

10 DHM2EQ及びDHM3EQの  $2\text{mg}/\text{kg}$  または  $4\text{mg}/\text{kg}$  の投与量で、6匹/群のマウスを用い初回免疫の日より  $0.1\text{ml}/10\text{g}$  体重の割合で3回/週、合計18回/6週間、腹腔内投与した。なお、対照群 (Control群、6匹/群) には同様のスケジュールで  $0.5\%\text{CMC}$  溶液を投与し、コラーゲン関節炎を誘発しない正常 (Normal) 群 (4匹/群) もあわせて設けた。コラーゲン誘発関節炎の抑制効果は前肢及び後肢の発赤、腫脹及び強直の程度による0~4のスコア (四肢の合計の最高点は16点) により評価した。スコア0は全く症状がみられない場合、スコア1は四肢の指など小関節が1本のみ発赤、腫脹を示す場合、スコア2は小関節が2本以上、あるいは手首、足首などの比較的大きな関節が発赤、腫脹を示す場合、スコア3は1本の手や足全体が発赤、腫脹を示す場合、さらにスコア4は1本の手や足の全体的な腫脹が最大限に達し、しかも関節の強直を伴っていると判断した場合をそれぞれ示す。結果を図2 (A)、図2 (B) に示す。

図1 (A) 及び (B) の結果から明らかなように、本発明による新規化合物DHM2EQでは  $1\mu\text{g}/\text{ml}$  から (図1 (A))、及びDHM3EQでは  $10\mu\text{g}/\text{ml}$  (図1 (B)) でNF- $\kappa\text{B}$  の活性化を阻害した。

また、図2 (A)、図2 (B) から明らかなように、DHM2EQ及びDHM3EQ、特にDHM2EQは慢性関節リウマチのマウス動物実験モデルである、コラーゲン誘発関節炎を抑制することからイン・ビボ (in vivo) においての有効性も証明された。

#### 産業上の利用可能性

##### [医薬としての適用]

前述のように本発明の化合物のDHM2EQ及びDHM3EQは、NF- $\kappa\text{B}$  活性化阻害活性、及びイン・ビボ (in vivo) でコラーゲン誘発関節炎抑制作用を示した。したがって式 (1a) 及び (1b) で示される化合物は抗炎症剤、免疫抑制剤として有用であると考えられる。

前記式 (1a) 及び (1b) で示される化合物は、弱酸性物質であり、それらの塩としては第4級アンモニウム塩などの有機塩基の塩、あるいは各種金属との塩、例えばナトリウムのようなアルカリ金属との塩があり、これらの塩の形で利用できる。

式 (1a) 及び (1b) で示される化合物またはその塩は、経口投与のための固体組成物や液体組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等に調整して投与することができる。投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人1日当たり約  $1\text{mg} \sim 100\text{mg}$  を1日1~数回にわけて投与する。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えば潤滑剤、崩壊剤、溶解補助剤を含有してもよい。錠剤または丸剤は必要により胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜していてもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬理的に許容される乳濁剤、溶液剤、

シロップ剤、エリキシル剤等を含む。この組成物は、不活性な希釈剤以外に増潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含んでもよい。

5 本発明による非経口投与のための注射剤には無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤が含まれる。注射剤には、さらに防腐剤、増潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。

非経口投与のためその他の組成物としては、外用液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が含まれる。

10

発明を実施するための最良の形態

次に実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明は下記の実施例に限定されるものではない。

15 実施例 1：N-(2-アセトキシベンゾイル)-2, 5-ジメトキシアニリンの合成

2, 5-ジメトキシアニリン (10.0g, 65.3mmol) をピリジン (100 ml) に溶解し、氷冷下オーアセチルサリチロイルクロリド (13.0g, 65.3mmol) の酢酸エチル (50 ml) 溶液を 15 分間かけて加えた後、同温度で 15 分間搅拌した。反応液に水 (10 ml) を加えて反応を停止させた後、酢酸エチル (500 ml) を加え、3 規定塩酸 (500 ml)、水 (500 ml)、2% 重曹水 (500 ml)、水 (500 ml) の順に洗浄した。酢酸エチル層を芒硝乾燥した後、減圧濃縮、真空乾燥すると、表題化合物 (19.8g) が淡黄色シロップとして得られた。この化合物は精製せず、このまま次の工程に使用した。分取用薄層クロマトグラフィーによって精製した表題化合物の物性は次のとおりである。

21

赤外線吸収スペクトル： $\nu_{\max}$  (KBr) 3409, 1773, 1671, 1603, 1535, 1478, 1283, 1221, 1179  $\text{cm}^{-1}$ ,  
紫外線吸収スペクトル： $\lambda_{\max}$  (MeOH) nm ( $\epsilon$ ) 224 (18100), 309 (7890),

5 FABマススペクトル ( $m/z$ ): 316 ( $M+H$ )<sup>+</sup>,  
<sup>1</sup>H-NMRスベクトル ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2.37 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.62 (1H, dd,  $J = 2.8$  and 8.8 Hz), 6.84 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.37 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 2.0$  and 7.2 Hz), 7.99 (1H, dd,  $J = 2.0$  and 8.0 Hz), 8.31 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.93 (1H, br s)。

10

実施例 2：3-(オーアセチルサリチロイル) アミド-4, 4-ジメトキシ-2, 5-シクロヘキサジェノンの合成

15 実施例 1 で得た、N-(2-アセトキシベンゾイル)-2, 5-ジメトキシアニリン (19.8g) をメタノール (400 ml) に溶解し、氷冷下ジアセトキシオードベンゼン (27.3g, 84.9mmol) を加え、室温で 1 時間搅拌した。反応液を減圧濃縮して得られた茶色シロップ状残渣に酢酸エチル (1L) を加え、5% 重曹水 (1L)、10% 食塩水 (1L) で洗浄した。酢酸エチル層を減圧濃縮して得られた茶色シロップ状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1kg, ヘキサノ/酢酸エチル=2/1) にて精製し、固体 12.8g を得た。これをメタノール 30 ml にて懸濁搅拌洗浄し、表題化合物 10.9g を白色固体として得た (収率: 2 工程 50%)。

融点: 150~152℃,

25 赤外線吸収スペクトル： $\nu_{\max}$  (KBr) 3451, 1769, 1694, 1520, 1198  $\text{cm}^{-1}$ ,

22

紫外線吸収スペクトル:  $\lambda_{\max}$  (MeOH) nm ( $\epsilon$ ) 238 (14200), 313 (13800).

FABマススペクトル ( $m/z$ ): 332 ( $M+H$ )<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  2.47 (3H, s), 3.31 (6H, s), 6.48 (1H, dd,  $J = 2.0$  and 10.8 Hz), 6.61 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.39 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.57 (2H, overlapped), 8.05 (1H, dd,  $J = 1.6$  and 7.6 Hz), 8.89 (1H, br s).

実施例 3: 5, 6-エポキシ-4, 4-ジメトキシ-3-サリチロイルアミド-2-シクロヘキサノンの合成

3-(4-アセチルサリチロイルアミド)-4, 4-ジメトキシ-2, 5-シクロヘキサジエノン (10.9 g, 33.0 mmol) をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、氷冷下、30%過酸化水素水 (60 ml) および1規定水酸化ナトリウム (165 ml) を加え、同温度で2時間撹拌した。原料化合物は残存していたが反応を続けると目的物の分解が進行するため、反応処理を行なうことにした。反応液に酢酸エチル (500 ml) を加え、1規定塩酸 (300 ml)、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (300 ml × 2)、10%食塩水 (300 ml) で順次洗浄した。酢酸エチル層を芒硝乾燥した後、真空乾燥すると淡黄色シロップ状残渣が得られた。TLC上目的物と近いスポットを持つ原料化合物を除去しやすいため、残渣をアセトン (100 ml) に溶解し、ポートルエンスルホン酸 (100 mg) を加え、室温で1.5時間撹拌し原料化合物を分解した。メタノールを減圧留去して得られた残渣に酢酸エチル (200 ml) を加え、水 (200 ml) で洗浄した。酢酸エチル層を芒硝乾燥して得られた褐色シロップをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (400 g, トルエン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、6.58 gの黄色固体を得た。この固

体をメタノール (20 ml) で懸濁洗浄し、表題化合物5.34 gを白色固体として得た (収率: 53%)。

融点: 147~149°C,

紫外線吸収スペクトル:  $\nu_{\max}$  (KBr) 3264, 1674, 1651, 1530, 1236,

5 1119, 1053, 1053 cm<sup>-1</sup>,

紫外線吸収スペクトル:  $\lambda_{\max}$  (MeOH) nm ( $\epsilon$ ) 242 (5100), 314 (19500),

FABマススペクトル ( $m/z$ ): 306 ( $M+H$ )<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  3.35 (3H, s), 3.58 (1H, dd,  $J = 2.4$  and 4.4 Hz), 3.75 (3H, s), 3.89 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 6.94 (1H, t,  $J = 8.4$  Hz), 7.04 (1H, dd,  $J = 0.8$  and 8.4 Hz), 7.24 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J = 1.2$  and 8.4 Hz), 7.49 (1H, br t,  $J = 8.4$  Hz), 8.65 (1H, br s), 11.37 (1H, s)。

実施例 4: 5, 6-エポキシ-2-サリチロイルアミド-2-シクロヘキサ-1, 4-ジオンの合成

5, 6-エポキシ-4, 4-ジメトキシ-3-サリチロイルアミド-2-シクロヘキサノン (1.0 g, 3.27 mmol) を塩化メチレン (25 ml) に溶解し、氷冷下三ツツ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (1 ml) を加え、同温度で30分間撹拌した。反応液に酢酸エチル (300 ml) を加え、水 (200 ml) にて洗浄した。酢酸エチル層を芒硝乾燥した後、真空乾燥して得られた茶色固体をメタノール (5 ml) にて洗浄すると、表題化合物 (399 mg) が薄茶色固体として得られた (収率: 47%)。

融点: 210°C (分解),

紫外線吸収スペクトル:  $\nu_{\max}$  (KBr) 3453, 3202, 1713, 1667, 1642, 1611, 1537, 1231 cm<sup>-1</sup>,

紫外線吸収スペクトル： $\lambda_{\max}$  (MeOH) nm ( $\epsilon$ ) 250 (11900), 326 (15000).

FABマスマスペクトル ( $m/z$ ): 259 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMRマスペクトル (acetone- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  3.91 (1H, dd,  $J = 2.4$  and 4.0 Hz), 4.11 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 7.07 (1H, t,  $J = 8.4$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.51 (1H, dt,  $J = 1.6$  and 8.4 Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.06 (1H, dd,  $J = 1.6$  and 8.4 Hz), 10.83 (1H, br s), 10.88 (1H, br s)。

#### 10 実施例5：DHMEQの合成

5, 6-エポキシ-2-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセン-1, 4-ジオン (81.8mg, 0.316mmol) を、メタノール (10ml) に懸濁し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (11.9mg, 0.316mmol) を加え、同温度で10分間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50ml) を加え、1規定塩酸 (50ml)、水 (50ml) で順次洗浄した。酢酸エチル層を芒硝乾燥した後、減圧濃縮して得られた薄茶色固体をメタノール (1ml) にて懸濁攪拌洗浄すると、DHMEQ (45.3mg) が白色固体として得られた (収率：72%)。

外觀及び性質：白色粉末、弱酸性物質、

融点：185°C (分解)、

TLCDのRf値：0.45 (シリカゲル (Art. 1.05715, マルク社製) の薄層クロマトグラフィーで展開溶媒としてクロロホルム-メタノール (10:1) で展開)、

赤外線吸収スペクトル： $\nu_{\max}$  (KBr) 3360, 1663, 1634, 1609, 1526,

25 1204, 1071  $cm^{-1}$ ,

紫外線吸収スペクトル： $\lambda_{\max}$  (MeOH) nm ( $\epsilon$ ) 242 (5950), 314

(20400).

FABマスマスペクトル ( $m/z$ ): 262 ( $M+H^+$ ).

分子式： $C_{13}H_{11}NO_5$ .

$^1H$ -NMRマスペクトル (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  3.43 (1H, dd,  $J = 2.4$  and 4.4 Hz), 3.85 (1H, dd,  $J = 2.4$  and 4.0 Hz), 4.83 (1H, br s), 6.70 (1H, br s), 6.99 (2H, overlapped), 7.45 (1H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.93 (1H, dd,  $J = 2.0$  and 8.8 Hz), 10.83 (1H, br s), 10.88 (1H, br s)。

#### 10 実施例6：3, 3-ジメトキシ-4, 5-エポキシ-6-ヒドロキシ-2-サリチロイルアミドシクロヘキセンの合成

5, 6-エポキシ-2-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセン-1, 4-ジオン (200mg, 0.655mmol) をメタノール (5ml) と5%重曹水 (5ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (24.8mg, 0.655mmol) を加え、同温度で30分間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50ml) を加え、1規定塩酸 (50ml)、水 (50ml) で順次洗浄した。酢酸エチル層を芒硝乾燥した後、減圧濃縮、真空乾燥して得られたシロツブ (206mg) を分取用薄層クロマトグラフィーにてトルエン/アセトン=1/1の展開溶媒にて展開すると、表題化合物 (97mg) が無色透明なシロツブとして得られた (収率：48%)。

融点：170~172°C.

赤外線吸収スペクトル： $\nu_{\max}$  (KBr) 3366, 3285, 1657, 1537, 1236,

1128, 1063, 1046  $cm^{-1}$ ,

紫外線吸収スペクトル： $\lambda_{\max}$  (MeOH) nm ( $\epsilon$ ) 242 (8180), 262 (9190),

25 300 (7610),

FABマスマスペクトル ( $m/z$ ): 308 ( $M+H^+$ ),

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2.13 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 3.27 (3H, s), 3.49 (1H, s), 3.63 (1H, s), 3.64 (3H, s), 3.64 (1H, overlapped), 4.76 (1H, dd,  $J = 2.0$  and 10.0 Hz), 6.68 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 6.89 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.34 (1H, dd,  $J = 1.5$  and 8.3 Hz), 7.43 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 8.23 (1H, s), 11.87 (1H, s),  
 $^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz):  $\delta$  3.28 (3H, s), 3.51 (1H, d,  $J = 2.4$  and 4.8 Hz), 3.57 (3H, s), 3.63 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 4.68 (1H, t,  $J = 2.4$  Hz), 6.68 (1H, t,  $J = 2.4$  Hz), 6.91 (1H, dd,  $J = 0.4$  and 8.4 Hz), 6.93 (1H, dt,  $J = 0.4$  and 7.8 Hz), 7.36 (1H, dt,  $J = 2.0$  and 7.8 Hz), 7.94 (1H, dd,  $J = 2.0$  and 7.8 Hz)。

#### 実施例 7: DHM3EQ の合成

3, 3-ジメトキシ-4, 5-エポキシ-6-ヒドロキシ-2-サリチロイルアミドシクロヘキセン (87.0mg, 0.283mmol) をアセトン (2ml) に溶解し、p-トルエンサルホン酸 (5mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (20ml) を加え、水 (15ml) で洗浄した。酢酸エチル層を芒硝乾燥した後、減圧濃縮して得られた白色固体を酢酸エチル (1ml) にて懸濁攪拌洗浄すると、DHM3EQ (55.1mg) が白色固体として得られた (収率: 74%)。

外観及び性質: 白色粉末、弱酸性物質、

融点: 178 ~ 182°C,

TLCD の Rf 値: 0.36 (シリカゲル (Art. 1.05715, マルク社製) の薄層クロマトグラフィーで展開溶媒としてクロロホルム-メタノール (10:

25 1) で展開して測定)、

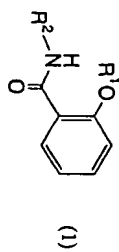
赤外線吸収スペクトル:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) 3457, 3102, 1696, 1620, 1559,

1381, 1233  $\text{cm}^{-1}$ ,  
 紫外線吸収スペクトル:  $\lambda_{\text{max}}$  (MeOH) nm ( $\epsilon$ ) 248 (12000), 301 (9360),  
 FAB マススペクトル ( $m/z$ ): 262 ( $\text{MH}^+$ ),  
 分子式:  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ ,  
 $^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  3.63 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz), 3.84 (1H, br), 4.87 (1H, br s), 6.97 (2H, overlapped), 7.42 (2H, overlapped), 7.94 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 10.60 (1H, br s), 11.71 (1H, br s)。

10

## 請求の範囲

## 1. 式 (1)

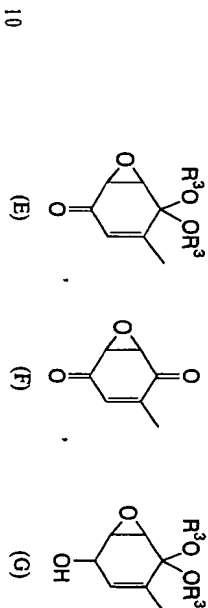
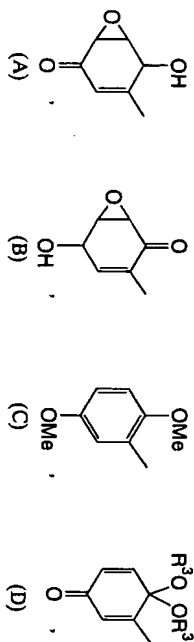


5

[式中、R<sup>1</sup>は酸素原子、またはC2～4のアルカノイル基を表わし、

R<sup>2</sup>は、次式 (A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F) または

(G) で示される基を表わし：



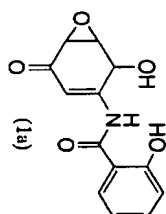
10

R<sup>3</sup>はC1～4のアルキル基を表わす。]

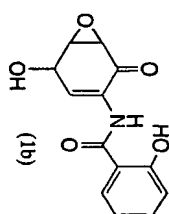
で示されるサリチル酸アミド誘導体。

## 2. 式 (1a) または (1b)

29

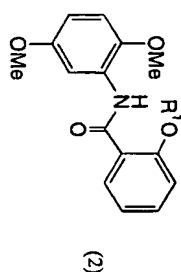


または



で示される化合物である請求の範囲1記載のサリチル酸アミド誘導体。

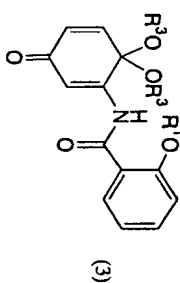
## 3. 式 (2)



(式中の記号は請求の範囲1と同じ意味を表わす。) で示される化合物で

ある請求の範囲1記載のサリチル酸アミド誘導体。

## 4. 式 (3)



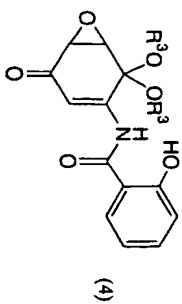
15

(式中の記号は請求の範囲1と同じ意味を表わす。) で示される化合物で  
ある請求の範囲1記載のサリチル酸アミド誘導体。

30

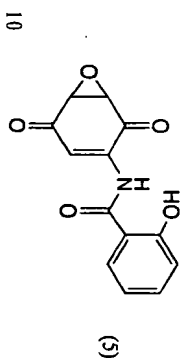


## 5. 式 (4)



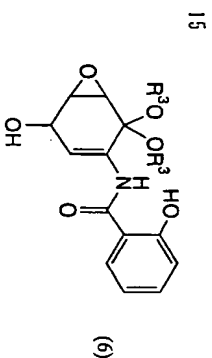
5 (式中の記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。) で示される化合物である請求の範囲 1 記載のサリチル酸アミド誘導体。

## 6. 式 (5)



10 で示される化合物である請求の範囲 1 記載のサリチル酸アミド誘導体。

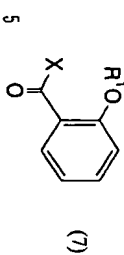
## 7. 式 (6)



(式中の記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。) で示される化合物で

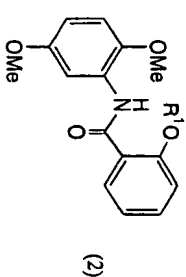
ある請求の範囲 1 記載のサリチル酸アミド誘導体。

## 8. 2, 5-ジメトキシアニリンを式 (7)



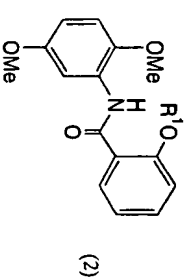
5 (式中、R¹は請求の範囲 1 と同じ意味を表わし、Xはハロゲン原子を表わす。)

で示されるオーアルカノイルサリチロイルハライドと反応させることを特徴する式 (2)

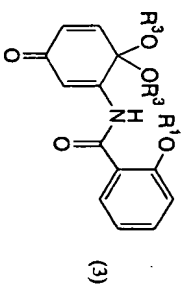


15 (式中の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるサリチル酸アミド誘導体の製造方法。

## 9. 式 (2)

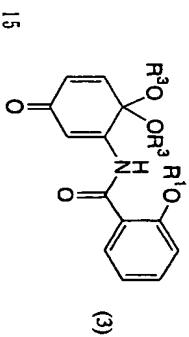


- (式中の記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。) で示されるサリチル酸アミド誘導体を式  $C_6H_3I(OAc)_2$  (式中、Ac はアセチル基を表わす。) で示される化合物の存在下、 $R^3OH$  ( $R^3$  は C1~4 のアルキル基である。) で示されるアルカノールと反応させることを特徴とする式 (3)



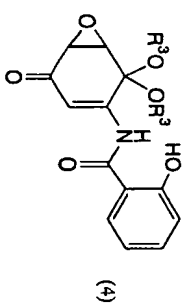
- 10 (式中の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるサリチル酸アミド誘導体の製造方法。

# 10. 式 (3)

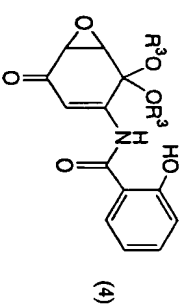


- (式中の記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。) で示されるサリチル酸アミド誘導体をエポキシ化反応に付すことを特徴とする式 (4)

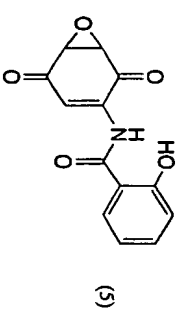
- (式中の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるサリチル酸アミド誘導体の製造方法。



- 5 11. 式 (4)

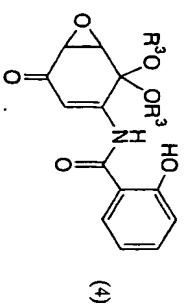


- 10 (式中の記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。) で示されるサリチル酸アミド誘導体を脱アシル化反応に付すことを特徴とする式 (5)

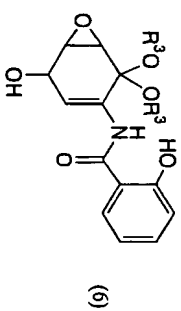


- 15 (式中の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるサリチル酸アミド誘導体の製造方法。

## 1 2. 式 (4)

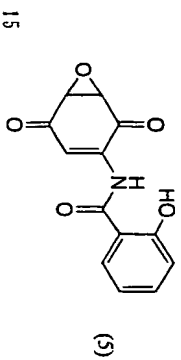


5 (式中の記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。) で示されるサリチル酸アミド誘導体を還元反応に付すことを特徴とする式 (6)

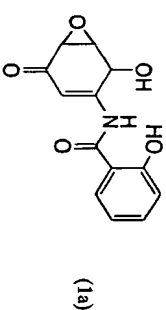


10 (式中の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるサリチル酸アミド誘導体の製造方法。

## 1 3. 式 (5)

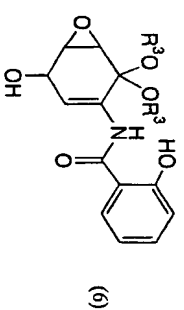


15 で示されるサリチル酸アミド誘導体を還元反応に付すことを特徴とする式 (1 a)

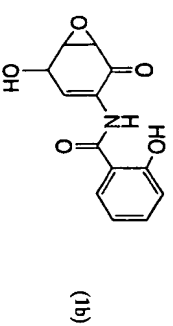


5 で示されるサリチル酸アミド誘導体の製造方法。

## 1 4. 式 (6)



10 (式中の記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。) で示されるサリチル酸アミド誘導体を脱ジアルキル化反応に付すことを特徴とする式 (1 b)



15 で示されるサリチル酸アミド誘導体の製造方法。

1 5. 請求の範囲 2 に記載の式 (1 a) または (1 b) で示されるサリ

チル酸アミド誘導体またはその塩を有効成分とする薬剤。

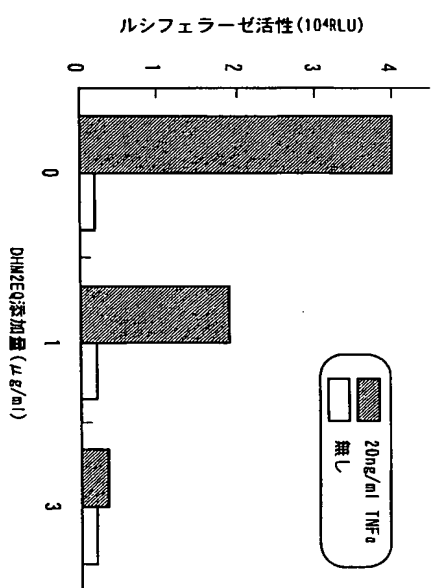
16. 請求の範囲2に記載の式(1a)または(1b)で示されるサリチル酸アミド誘導体またはその塩を有効成分とするNFKB活性化阻害剤。

17. 請求の範囲2に記載の式(1a)または(1b)で示されるサリチル酸アミド誘導体またはその塩を有効成分とする抗炎症剤または免疫抑制剤。

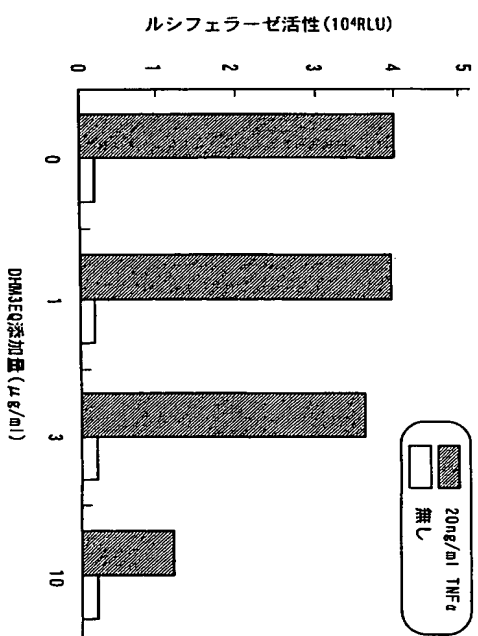
10

図1

(A)

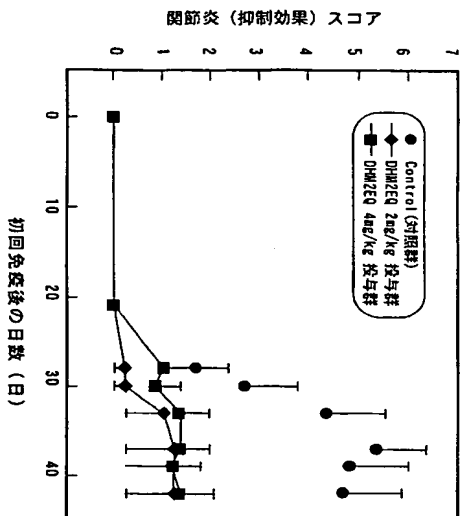


(B)

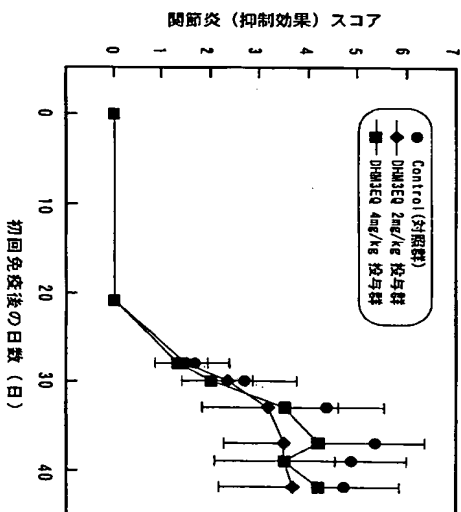


図面

図 2

(A) コラーゲン誘発関節炎症マウスの関節炎スコアに対する  
DHMEQの抑制効果

(B)

コラーゲン誘発関節炎症マウスの関節炎スコアに対する  
DHMEQの抑制効果

2 / 2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05332

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>3</sup> C07C237/38, C07C237/40, C07C231/02, C07C231/12, C07D303/22, C07D303/32, A61K31/609, A61P29/00, A61P37/06, A61P19/02, C07D303/14, A61K31/625

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int. Cl.<sup>3</sup> C07C237/38, C07C237/40, C07C231/02, C07C231/12, C07D303/22, C07D303/32, A61K31/609, A61P29/00, A61P37/06, A61P19/02, C07D303/14, A61K31/625

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	MATSUMOTO, Naoki et al., "Synthesis of NF- $\kappa$ B activation inhibitors derived from epoxyquinolone C", Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000, Vol.10 No.9, pp.865-869	1-17
A	TAYLOR, Richard J. K. et al., "The synthesis of alisamycin, nisamycin, LL-C10037c, and novel epoxyquinol and epoxyquinone analogs of manumycin A", Synthesis, 1998, No.5, pp.775-790	1-17
A	JP, 10-45738, A (Microbial Chem. Res. Found), 17 February, 1998 (17.02.98) (Family: none)	1-17
A	JP, 9-157266, A (Microbial Chem. Res. Found), 17 June, 1997 (17.06.97) (Family: none)	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "X" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

Date of the actual completion of the international search  
07 November, 2000 (07.11.00)

Date of mailing of the international search report  
21 November, 2000 (21.11.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/05332

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> C07C237/38, C07C237/40, C07C231/02, C07C231/12, C07D303/22, C07D303/32, A61K31/609, A61P29/00, A61P37/06, A61P19/02, C07D303/14, A61K31/625

B. 調査を行った分野 (国際特許分類 (IPC))  
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> C07C237/38, C07C237/40, C07C231/02, C07C231/12, C07D303/22, C07D303/32, A61K31/609, A61P29/00, A61P37/06, A61P19/02, C07D303/14, A61K31/625

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に利用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると思われる文献

引用文献の カテゴリ—*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	MATSUMOTO, Naoki et al., "Synthesis of NF- $\kappa$ B activation inhibitors derived from epoxyquinomicin C", Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000, Vol. 10 No. 9, p. 865-869	1~17
A	TAYLOR, Richard J. K. et al., "The synthesis of alismycin, nisamycin, IL-C10037 $\alpha$ , and novel epoxyquinol and epoxyquinone analogs of manumycin A", Synthesis, 1998, No. 5, p. 775-790	1~17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリ—  
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に援拠する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特許な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

国際調査を完了した日 07. 11. 00 国際調査報告の発送日 21.11.00

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号  
特許庁審査官 (権限のある職員) 印 4H 9049  
本署 裕司 印  
電話番号 03-3581-1101 内線 3443

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/05332

C (続き) . 引用文献の カテゴリ—*	関連すると思われる文献 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 10-45738, A (財団法人微生物化学研究会) 17. 2月. 1998 (17. 02. 98) (ファミリーなし)	1~17
A	JP, 9-157266, A (財団法人微生物化学研究会) 17. 6月. 1997 (17. 06. 97) (ファミリーなし)	1~17

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**